

Amendment



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Bedaquilin

Dossierbewertung vom 15. April 2019

Datum des Amendments: 13. Juni 2019

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--------------------------------------|---|
| Abkürzungsverzeichnis | 3 |
| 1 Hintergrund..... | 4 |
| 2 Fragestellung..... | 4 |
| 3 Liste der verwendeten Quellen..... | 5 |
| 4 Ergebnisse..... | 5 |
| 5 Zusammenfassung..... | 5 |
| Referenzen | 7 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KI | Konfidenzintervall |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MW | Mittelwert |
| N | Anzahl |
| PT | Preferred Term/s |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | Systemorganklasse/n |
| SUE | schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se |
| UE | unerwünschte/s Ereignis/se |
| VerfO | Verfahrensordnung |

1 Hintergrund

Bedaquilin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie ist indiziert für die Behandlung der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)] bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 15.01.2019 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Zulassungsstudie TMC207-C208 (Stage 2) für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Studie C208 ist eine insgesamt 120-wöchige, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte und multizentrische Phase-II-Studie, in der die antibakterielle Aktivität, Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie (Sockeltherapie bzw. background regime, BR) bei neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit pulmonaler, multiresistenter MDR-TB mit positivem Sputumabstrich evaluiert wurde. Die Patientinnen und Patienten wurden im 1:1 Verhältnis auf die Studienarme Bedaquilin/BR bzw. Placebo/BR randomisiert zugeteilt. Die Studie umfasste eine 1-wöchige Screeningperiode, eine 24-wöchige Behandlungsperiode und eine 96-wöchige Nachbeobachtungsperiode.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 27.05.2019 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU neue Daten zu dem Endpunkt Rückfälle vorgelegt. Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine ergänzende Bewertung der im Stellungnahmeverfahren eingereichten Unterlagen.

2 Fragestellung

Es soll eine ergänzende Bewertung der im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen unter Berücksichtigung der Daten aus dem Dossier durchgeführt werden. Hierbei sollen

- der Endpunkt „Rückfälle“

bewertet werden und die Ergebnisse dargestellt werden.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Bedaquilin wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 06.05.2019 [3]
- Herstellerdossier zu Bedaquilin [2]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [1]
- Studienbericht inkl. Addendum, Zusatzanalysen, Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie C208 [4,5,6,7,8]

4 Ergebnisse

Rückfälle

Gemäß den Studienunterlagen galten Patienten, die zunächst eine bestätigte Erregerfreiheit in ihren Auswurfproben gezeigt hatten, als Rückfall, wenn sie

- entweder während der Studie mindestens zwei konsekutive Auswurfproben mit Erregern des Mycobacterium tuberculosis desselben Genotyps wie zur Baseline oder eines unbekanntem Genotyps hatten und danach keine bestätigte Erregerfreiheit mehr erreichen konnten oder
- am Studienende oder bei Studienabbruch in ihrer letzten Auswurfprobe wieder Erreger aufwiesen.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand der ITT-Population. Zu Woche 120 wurden für 6 (7,6 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 11 (13,6 %) Patientinnen und Patienten im Kontrollarm ein Rückfall diagnostiziert.

Tabelle 1: Ergebnisse zum Endpunkt Rückfälle zu Woche 120

| Heilung | ITT-Population | | |
|-----------|-------------------------|----------------------|---|
| | Bedaquilin+BR N = 79 | Placebo+BR N = 81 | RR ¹⁾ [95%-KI] p-Wert ²⁾ |
| Woche 120 | 6 (7,6) | 11 (13,6) | 0,56 [0,22; 1,44] p = 0,2281 |

¹⁾ Mantel-Haenszel-Schätzer stratifiziert für Region (pooled center) und Kavernen

²⁾ p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; ITT: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko

5 Zusammenfassung

Mit diesem Amendment wurden die am 06. Mai 2019 durch den pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereichten Unterlagen einer ergänzenden Bewertung unterzogen. Dies betrifft die Bewertung der Daten zu dem Endpunkt Rückfälle. Eine Darstellung des Endpunktes erfolgte in den Studienunterlagen auf narrativer Basis. In der Nutzenbewertung vom 15. April 2019 wurden die Limitationen dieses Endpunktes bereits angemerkt. Der Endpunkt

Rückfall wurde aus der Sputumkultur abgeleitet und im Studienprotokoll als sekundärer Endpunkt von der internationalen Expertenkonsensusgruppe vorgeschlagen. Die vom pU vorgenommene Operationalisierung der Rückfälle ist zu unpräzise, aufgrund des fehlenden Bezugs zur Heilung, da ein Rückfall nicht erst nach vorangegangener Heilung, sondern bereits nach vorangegangener Konversion definiert wurde. Zudem besteht eine fehlende Abgrenzung zu Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter Heilung trotz vorhergehender Rückfälle. Es bleibt unklar, ob Patientinnen und Patienten, die am Ende der Studie als geheilt galten, aber zuvor Rückfälle erlitten hatten, zu den Rückfällen gezählt werden, oder nur solche, die sich in der finalen Analyse als Rückfall erwiesen. Gemäß den Angaben des pU in der Stellungnahme, war eine Klassifikation als „Heilung“ vor einem „Rückfall“ in der Studie C208 nicht möglich. Beide Endpunkte schließen sich für die finale Analyse zu Woche 120 gegenseitig aus. Ein Patient, der zu Woche 120 als geheilt klassifiziert wurde, konnte in der Analyse zu Woche 120 nicht gleichzeitig als „Rückfall“ gezählt worden sein.

Referenzen

1. **European Medicines Agency (EMA)**. Sirturo: European public assessment report EMEA/H/C/002614/0000 [online]. 14.03.2014. London (GBR): EMA. [Zugriff: 17.01.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/sirturo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
2. **Janssen-Cilag**. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35 a SGB V: Bedaquilin (Sirturo); Modul 4 A; Teil der Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 14.01.2019. [Zugriff: 17.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2902/2019-01-14_Modul4A_Bedaquilin.pdf.
3. **Janssen-Cilag**. Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Bedaquilin (Sirturo) [unveröffentlicht]. 06.05.2019.
4. **Janssen-Cilag**. A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the anti-bacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB): TMC207-C208; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
5. **Janssen**. A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the anti-bacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB): Addendum to TMC207-C208 final clinical study report [unveröffentlicht]. 16.08.2013.
6. **Janssen**. A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the anti-bacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB): study TMC207-TiDP13-C208; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 26.11.2012.
7. **Janssen**. A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the antibacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB): study TMC207-C208; clinical study report [unveröffentlicht]. 13.11.2012.
8. **Tibotec**. A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the anti-bacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB): study TMC207-TiDP13-C208; Revised clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 29.10.2011.